

# ‘Genes in a bottle’: hoe genen en sociale omgevingsfactoren alcoholgebruik beïnvloeden

Carmen van der Zwaluw en Rutger Engels\*

Er zijn verschillende oorzakelijke factoren die ten grondslag liggen aan alcoholgebruik en -misbruik. Wat betreft invloeden uit de omgeving zijn in de adolescentie de opvoeding van ouders (en dan met name het stellen van regels) en het drinkgedrag van ouders en vrienden van belang. Minder regels en zwaarder drinkende ouders en vrienden leiden tot meer alcoholgebruik door jongeren. Directe relaties tussen genen en alcoholgebruik blijken lastiger aan te tonen. Dit komt mogelijk doordat genen slechts afhankelijk van omgevingsfactoren tot uiting komen. Zo zorgen regels van ouders ervoor dat de genetische kwetsbaarheid van jongeren ‘gecontroleerd’ wordt. Ook lijken er verschillen in genexpressie op te treden tussen adolescenten en volwassenen.

## Inleiding

In Nederland beginnen jongeren gemiddeld op hun twaalfde met het drinken van alcohol. Op zestienjarige leeftijd heeft 85 procent ervaring met alcohol en van hen doet twee derde regelmatig aan binge-drinken (vijf of meer glazen alcohol drinken op een gelegenheid/avond; Nationale Drugs Monitor, 2010; Van Dorsselaer e.a., 2010). Overmatig drinken in de adolescentie kan vele negatieve consequenties hebben, zoals katers, agressief gedrag, een verhoogd risico op angst- en depressiestoornissen en verschillende vormen van kanker (o.a. Gmel e.a., 2003). Er zijn bovendien aanwijzingen dat alcoholgebruik tijdens de adolescentie een negatief effect heeft op de ontwikkeling van de hersenen en het cognitief functioneren (Brown e.a., 2000).

\* Dr. C.S. van der Zwaluw is onderzoeker bij het IVO te Rotterdam. E-mail: vanderzwaluw@ivo.nl.

Prof. dr. R.C.M.E. Engels is hoogleraar ontwikkelingspsychopathologie bij de Radboud Universiteit Nijmegen.

De meeste jongeren gaan - gelukkig - bewust om met de verleidingen van alcohol, maar een subgroep drinkt meer en vaker dan de gemiddelde adolescent. Zij hebben een grotere kans op alcoholmisbruik en -verslaving op latere leeftijd (Duncan e.a., 1997), wat het belangrijk maakt om na te gaan waarom zij meer drinken dan anderen. Daar is een aantal mogelijke redenen voor, die elk apart of samen een steentje bijdragen aan het alcoholgebruik of -misbruik.

In dit artikel beschrijven wij de belangrijkste resultaten van de studies uit het proefschrift van de eerste auteur (zie ook <http://repository.ubn.ru.nl/handle/2066/91238>). We maken hierbij onderscheid tussen omgevings- en genetische factoren en hoe deze kunnen samenwerken in het beïnvloeden van alcoholgebruik. De beschreven resultaten zijn gebaseerd op een aantal studies die zijn uitgevoerd tussen 2006 en 2011, waarbij gebruik is gemaakt van verschillende datasets.

### **Sociale omgeving**

De sociale omgeving speelt een grote rol in het alcoholgebruik van jongeren. De sociale leertheorie stelt dat drinkgedrag aangeleerd wordt door het observeren en imiteren van rolmodellen uit de omgeving (zoals ouders, vrienden en partners). Dit blijken inderdaad belangrijke invloeden op het alcoholgebruik van jongeren. Zo zijn ouders die zwaar drinken geen goed voorbeeld voor jonge adolescenten. Jongeren van wie de ouders meer (problematisch) alcoholgebruik laten zien, drinken zelf ook meer (Chassin e.a., 1996; Sher e.a., 1991; Van der Zwaluw e.a., 2008). Ouders kunnen nog op een andere manier het alcoholgebruik van hun kinderen beïnvloeden, namelijk met de opvoeding (Van Zundert e.a., 2006). Hierbij gaat het met name om de alcoholspecifieke opvoeding: dingen die ouders doen om het alcoholgebruik van hun kinderen te reguleren en waar mogelijk te voorkomen. Zo leiden strengere regels rondom alcoholgebruik tot minder jeugdig alcoholgebruik (Van der Zwaluw e.a., 2008, 2010a). Andere studies bevestigen dat meer regels het alcoholgebruik van jongeren verminderen (Koning e.a., 2010; Van der Vorst e.a., 2007).

Jeugdig alcoholgebruik wordt ook bepaald door het drinkgedrag van vrienden en partners. Beste vrienden beïnvloeden elkaar's alcoholgebruik; als de een meer drinkt, zal de ander ook meer gaan drinken (Van der Zwaluw, Larsen & Engels, 2011). Net als bij volwassenen lijkt het drankgebruik bij jongeren veel op dat van hun partner (Reynolds, Barlow & Pedersen, 2006; Van der Zwaluw e.a., 2009). Deze gelijkenis tussen geliefden lijkt niet zozeer te komen doordat jongeren het drinkgedrag van hun partner overnemen, maar doordat ze (en dan vooral meisjes) hun nieuwe partner voor een deel selecteren op basis

van het alcoholgebruik (Van der Zwaluw e.a., 2009). Dit soort selectiegedrag ('assortative mating') verhoogt de gelijkenis tussen partners en is ook bij volwassenen aangetoond (Agrawal e.a., 2006).

### Genetische kwetsbaarheid

Dat alcoholmisbruik vaker voorkomt binnen families lijkt te impliceeren dat het risico op een alcoholverslaving (gedeeltelijk) kan worden overgeerfd. Tweelingstudies hebben inderdaad aangetoond dat ongeveer 50 procent van de variatie in alcoholgebruik en -misbruik door genen verklaard kan worden (Goldman e.a., 2005). Er is echter nog weinig duidelijk over welke (combinaties van) genen hier precies verantwoordelijk voor zijn. Vanuit een theoretisch perspectief is het aannemelijk dat kandidaatgenen voor alcoholmisbruik betrokken zijn bij het dopaminerge beloningssysteem in de hersenen. Dit systeem wordt geactiveerd als we eten, een wedstrijd winnen, seks hebben en als er alcohol gedronken of andere drugs gebruikt worden en dit wordt geassocieerd met gevoelens van plezier en beloning (Pierce & Kumaresan, 2006).

Als dopaminekandidaatgen heeft het dopamine-D2-receptorgenoen (DRD2) van oudsher veel aandacht gekregen. Het idee is dat bij degenen met een verandering (polymorfisme) in een deel van dit gen, alcohol minder beloningsgevoelens opwekt dan bij mensen zonder deze genetische mutatie. Deze mensen zouden dus meer moeten drinken om tot hetzelfde 'geluksgevoel' te komen en daardoor meer risico lopen op overmatig drinken. Het blijkt echter lastig dit aan te tonen (zie Munafò, Matheson & Flint, 2007) en ook uit onze studies bleek over het algemeen geen eenduidig verband tussen het DRD2-gen en alcoholgebruik (Van der Zwaluw e.a., 2010a).

Ook met betrekking tot het OPRM1-gen, een gen uit het opioïde systeem dat betrokken is bij onder andere beloning en pijn, werd geen eenduidige relatie gevonden met alcoholgebruik. Een review waarin twaalf studies die het verband tussen het OPRM1-gen en alcoholverslaving bij volwassenen onderzochten, liet weinig overtuigend bewijs zien voor het bestaan van deze relatie (Van der Zwaluw e.a., 2007). Desalniettemin had in een andere studie het OPRM1-gen wel verband met het alcoholgebruik door jongeren (Van der Zwaluw, 2011). Een van de verklaringen voor de verschillen in uitkomsten tussen genetische studies is dat genetische effecten verschillen per leeftijd (zie ook Van der Zwaluw e.a., 2010b). Of het polymorfisme uit het OPRM1-gen inderdaad verschillende effecten heeft op adolescenten en volwassenen, moet toekomstig onderzoek uitwijzen.

### **Samenwerking tussen omgeving en genen**

Een andere verklaring voor de moeilijkheid om directe verbanden tussen genen en alcoholgebruik aan te tonen, is dat drinkgedrag doorgaans niet alleen wordt bepaald door sociale omgevingsfactoren of genen, maar door een combinatie van omgevings- en genetische factoren (Van der Zwaluw & Engels, 2009). Zo is het mogelijk dat bepaalde genen afhankelijk van iemands omgeving tot uiting komen en kunnen omgevingsfactoren een genetische aanleg voor alcoholmisbruik triggeren of juist controleren (Shanahan & Hofer, 2005). Het negeren van sociale omgevings- dan wel genetische factoren kan leiden tot onjuiste conclusies, waarbij het effect van deze factoren onder- of overschat kan worden (Heath & Nelson, 2002).

In een van de eerste studies waarin gen-omgevingsinteracties zijn onderzocht met betrekking tot alcoholgebruik, keken we naar de samenwerking tussen het DRD2-gen en opvoeding (Van der Zwaluw e.a., 2010a). We vonden dat jongeren met de risicotvariant van het DRD2-gen gemiddeld meer alcohol dronken als hun ouders weinig regels hanteerden wat betreft het alcoholgebruik. De jongeren die dus zowel de risicotvariant van het DRD2-gen als toegeeflijke ouders hadden, dronken verreweg het meest (ook een jaar later). Er was echter geen direct verband tussen het DRD2-gen en alcoholgebruik. Het effect van deze verandering in het DRD2-gen kwam dus alleen tot uiting bij jongeren van wie de ouders weinig alcoholspecifieke regels stelden. Deze gen-omgevingsinteractie is inmiddels gereplaceerd in een andere studie met een onafhankelijke onderzoeksgroep (Van der Zwaluw, 2011), wat de betrouwbaarheid van de resultaten ten goede komt.

Daarnaast onderzochten we het samenspel tussen het dopamine-D4-receptoren (DRD4) en het drinkgedrag van vrienden en de relatie met het alcoholgebruik van adolescenten (Van der Zwaluw e.a., 2011). Belangrijkste vraag hierbij was: zijn jongeren met het DRD4-risicopolymorfisme kwetsbaarder voor het drinkgedrag van hun vrienden dan jongeren zonder deze genetische variant? We vonden echter niet dat de invloed van drinkende vrienden op het alcoholgebruik van jongeren versterkt werd door het DRD4-risicopolymorfisme. Jongeren met de DRD4 risicotvariant dronken dus niet significant meer dan jongeren zonder deze mutatie wanneer ze zwaar drinkende vrienden in hun omgeving hadden.

Er is nog weinig empirisch onderzoek gedaan naar gen-omgevingsinteracties en de invloed op alcoholgebruik (Van der Zwaluw & Engels, 2009) en de hier beschreven onderzoeken behoren tot de eerste longitudinale gen-omgevingsinteractiestudies. Ze laten zien dat sociale en genetische factoren kunnen samenwerken in het beïnvloeden van

drinkgedrag. Meer longitudinaal onderzoek is nodig om deze bevindingen te repliceren en aan te tonen wat het (biologisch) mechanisme is waardoor gen-omgevingsinteracties invloed kunnen uitoefenen op alcoholgebruik.

### **Implicaties**

Om alcoholgebruik en -misbruik te verklaren zullen we combinaties van genetische en sociale risicofactoren moeten onderzoeken. Het bestuderen van alleen genetische of alleen sociale invloeden lijkt een te eenzijdig beeld op te leveren, aangezien sommige genetische factoren afhankelijk van omgevingsfactoren al dan niet tot uiting komen. Om alcoholgebruik en -misbruik te veranderen, ligt het op dit moment nog meer voor de hand om ons te richten op sociale omgevingsfactoren, simpelweg omdat deze relatief het makkelijkst te veranderen zijn. Een preventieprogramma gericht op zowel de ouders als de jongeren blijkt effectief te zijn in het uitstellen en verminderen van jeugdig alcoholgebruik (Koning e.a., 2009). Via de genen achterhalen of iemand kwetsbaar is voor alcoholmisbruik vereist nog behoorlijk wat nieuwe inzichten en studies, en stuit bovendien op tal van ethische bezwaren. Een alternatief zou zijn om risicogezinnen van wie een ouder afhankelijk is of beide ouders afhankelijk zijn van alcohol te begeleiden en informeren, om te voorkomen dat ook de jongeren alcohol gaan misbruiken.

### **Literatuur**

Agrawal, A., Heath, A.C., Grant, J.D., Pergadia, M.L., Statham, D.J., Bucholz, K.K., Martin, N.G. & Madden, P.A.F. (2006). Assortative mating for cigarette smoking and for alcohol consumption in female Australian twins and their spouses. *Behavior Genetics*, 6, 553-566.

Brown, S.A., Tapert, S.F., Granholm, E. & Delis, D.C. (2000). Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 164-171.

Chassin, L., Curran, P.J., Hussong, A.M. & Colder, C.R. (1996). The relation of parent alcoholism to adolescent substance use: a longitudinal study. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 70-80.

Dorsseelaer, S. van, De Looze, M., Vermeulen-Smit, E., Roos, S. de, Verdurmen, J., Boga, T. ter & Vollebergh, W. (2010). *Gezondheid, welzijn en opvoeding van jongeren in Nederland. HBSC-studie 2009*. Utrecht: Trimbos-instituut.

Duncan, S.C., Alpert, A., Duncan, T.E. & Hops, H. (1997). Adolescent alcohol use development and young adult outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, 49, 39-48.

Gmel, G., Rehm, J. & Kuntsche, E. (2003). Binge drinking in Europe: definitions, epidemiology, and consequence. *Sucht*, 49, 105-116.

Goldman, D., Oroszzi, G. & Ducci, F. (2005). The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, 6, 521-532.

Heath, A.C. & Nelson, E.C. (2002). Effects of the interaction between genotype and environment: research into genetic epidemiology of alcohol dependence. *Alcohol Research and Health*, 26, 193-201.

Koning, I.M., Engels, R.C., Verdurnen, J.E. & Vollebergh, W.A. (2010). Alcohol-specific socialization practices and alcohol use in Dutch early adolescents. *Journal of Adolescence*, 33, 93-100.

Koning, I.M., Vollebergh, W.A.M., Smit, F., Verdurnen, J.E.E., Eijnden, R.J.J.M. van den, Bogt, T.F.M. ter, Stattin, H. & Engels, R.C.M.E. (2009). Preventing heavy alcohol use in adolescents (PAS): cluster randomized trial of a parent and student intervention offered separately and simultaneously. *Addiction*, 104, 1669-1678.

Munafò, M.R. , Matheson, I.J. & Flint, J. (2007) Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and alcoholism: a meta-analysis of case-control studies and evidence of publication bias. *Molecular Psychiatry*, 12, 454-461.

Nationale Drugs Monitor (2010). Jaarbericht 2010. Utrecht: Trimbos Instituut.

Pierce, R.C. & Kumaresan, V. (2006). The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 215-238.

Reynolds, C.A., Barlow, T. & Pedersen, N.L. (2006). Alcohol, tobacco, caffeine use: spouse similarity processes. *Behavior Genetics*, 36, 201-215.

Shanahan, M.J. & Hofer, S.M. (2005). Social context in gene-environment interaction: retrospect and prospect. *Journal of Gerontology*, 60B, 65-76.

Sher, K.J., Wallitzer, K.S., Wood, P.K. & Brent, E.E. (1991). Characteristics of children of alcoholics: putative risk factors, substance use and abuse, and psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 427-448.

Vorst, H. van der, Engels, R.C.M.E., Dekovic, M., Meeus, W. & Vermulst, A.A. (2007). Alcohol-specific rules, personality and adolescents alcohol use: a longitudinal person-environment study. *Addiction*, 102, 1064-1075.

Zundert, R.M.P. van, Vorst, H. van der, Vermulst, A.A. & Engels, R.C.M.E. (2006). Pathways to alcohol use among Dutch students in regular education and education for adolescents with behavioral problems: the role of parental alcohol use, general parenting practices, and alcohol-specific parenting practices. *Journal of Family Psychology*, 20, 456-467.

Zwaluw, C.S. van der (2011). Genes in a bottle: the interplay between the social environment, individual characteristics, and genetics in alcohol use. *Proefschrift* (<http://repository.ubn.ru.nl/handle/2066/91238>). Nijmegen: Radboud Universiteit Nijmegen.

Zwaluw, C.S. van der & Engels, R.C.M.E. (2009). Gene-environment interactions and alcohol use and dependence: current status and future challenges. *Addiction*, 104, 907-914.

Zwaluw, C.S. van der, Engels, R.C.M.E., Vermulst, A.A., Franke, B., Buitelaar, J., Verkes, R.J. & Scholte, R.H.J. (2010a). Interaction between dopamine D2 receptor genotype and parental rule-setting in adolescent alcohol use: evidence for a gene-parenting interaction. *Molecular Psychiatry*, 15, 727-735.

Zwaluw, C.S. van der, Engels, R.C.M.E., Vermulst, A.A., Rose, R.J., Buitelaar, J., Franke, B. & Scholte, R.H.J. (2010b). A serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) predicts the development of adolescent alcohol use. *Drug and Alcohol Dependence*, 112, 134-139.

Zwaluw, C.S. van der, Larsen, H. & Engels, R.C.M.E. (2011). Best friends and alco-

hol use in adolescence: the role of the dopamine D<sub>4</sub> receptor gene. *Addiction Biology*, epub ahead of print.

Zwaluw, C.S. van der, Scholte, R.H.J., Vermulst, A.A., Buitelaar, J.K., Verkes, R. & Engels, R.C.M.E. (2008). Parental problem drinking, parenting, and adolescent alcohol use. *Journal of Behavioral Medicine*, 31, 189-200.

Zwaluw, C.S. van der, Scholte, R.H.J., Vermulst, A.A., Buitelaar, J.K., Verkes, R. & Engels, R.C.M.E. (2009). The crown of love: intimate relations and alcohol use in adolescence. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 18, 407-417.

Zwaluw, C.S. van der, Wildenberg, E. van den, Wiers, R.W., Franke, B., Buitelaar, J., Scholte, R.H.J. & Engels, R.C.M.E. (2007). Polymorphisms in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and the implications for alcohol dependence in humans. *Pharmacogenomics*, 8, 1427-1436.